

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

No 222

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Louis, Emmanuel PONDAVEN

Né le 13 Mai 1913, à Brest (Finistère).

**De l'intérêt du dosage
du glutathion réduit du sang pour le
diagnostic de certaines asthénies**

Président : M. BÉNARD, professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Louis, Emmanuel PONDAVEN

Né le 13 Mai 1913, à Brest (Finistère).

**De l'intérêt du dosage
du glutathion réduit du sang pour le
diagnostic de certaines asthénies**

Président : M. BÉNARD, professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1 9 4 1



LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIERS.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY ...	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophtalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
Mlle GAUTHIER-VILLARS,	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Clinique médicale	BASSET	Clinique chirurgicale
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		FEY	
CHEVALLIER ...		GATELLIER	
DONZELOT		de GAUDART ..	
DUVOIR		d'ALLAINES ..	
GASTINEL		LEVEUF	
LAROCHE (G.) ..		MOULONGUET ..	
LIAN		MOURE	
MOREAU		QUENU	
SEZARY			
	MM.		
	EGALLE	Clinique obstétricale.	
	METZGER		
	PORTES		
	VIGNES		

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT ,agrége	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI BENARD

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Membre de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous
faire l'honneur de présider
cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI STEVENIN

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous
fournir les éléments de ce
travail.*

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A LA MEMOIRE DE MA SŒUR YVONNE

Etudiante en Médecine.

A MES TANTES

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE NANTES

MESSIEURS LES DOCTEURS :
FAVREUL, SEBILEAU, BRELET, DUVERGER,
BAHUAUD, Y. BUREAU, ARONDEL,
VIEL, G. SOURDILLE.

AUX PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE PLEIN EXERCICE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE NANTES

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MESSIEURS LES DOCTEURS :
DEVRAIGNE, RENÉ BÉNARD, LAMY, ROUHIER,
HAMBURGER, PORTES, JANET, STÉVENIN.

De l'intérêt du dosage du glutathion réduit du sang pour le diagnostic de certaines asthénies

Le nombre des sujets qui consultent le médecin pour asthénie est considérable. Le plus souvent il est assez facile de trouver la cause de ces asthénies après un examen clinique complet, appuyé au besoin de quelques examens de laboratoire élémentaires et même d'un examen radiologique de pratique aujourd'hui si courante.

Mais souvent le praticien reste embarrassé devant un malade auquel, après une examen consciencieux, il a trouvé les principaux appareils normaux et en bon état, tant physique que fonctionnel. Il est courant alors de prescrire quelque fortifiant ou un tonique du système nerveux qui, d'ailleurs, peut produire quelque effet. Souvent aussi le malade est considéré comme étant plus ou moins malade imaginaire. Chez l'enfant on invoque un tempérament lymphatique, le résultat du surmenage scolaire, la croissance... etc. Ceci étant vrai surtout lorsqu'on se trouve en présence d'une asthénie légère.

En présence d'une asthénie marquée et durable, rebelle à toute médication symptomatique, ne diminuant

pas avec le repos, il est plus difficile de se contenter de ces hypothèses commodes mais un peu trop vagues, et c'est alors qu'on peut être amené à invoquer une étiologie endocrinienne possible. Il en est de même devant une asthénie peu importante mais très prolongée également rebelle aux repos et aux toniques ordinaires, durant des mois sans subir de modifications ni en bien, ni en mal, même aux variations saisonnières. On soupçonnera également la déficience ou parfois l'hyperfonctionnement d'une ou plusieurs glandes à sécrétion interne.

Les travaux modernes ont montré que trois d'entre celles-ci sont capables d'engendrer des asthénies graves autant par leur intensité que par leur durée prolongée et rebelles à toute médication non spécifique.

Ce sont d'abord les glandes surrénales, auxquelles est consacrée la plus grande partie de notre étude, viennent ensuite la glande thyroïde et l'hypophyse.

S'il existe des asthénies dépendant du dysfonctionnement de l'une de ces glandes exclusivement, il en existe peut-être d'aussi nombreuses qui sont causées par la déficience de deux d'entre elles, par exemple des surrénales et de la thyroïde ainsi que le montrent plusieurs des observations qui nous ont été obligeamment confiées par le docteur H. STEVENIN, notre maître.

ASTHENIE PAR PETITE INSUFFISANCE SURRENALE

Dans la première partie de ce travail nous allons étudier tout spécialement l'asthénie due à l'insuffisance surrénale chronique mais de degré atténué.

Cette asthénie doit être envisagée à un double point de vue, d'abord à celui du neuropsychisme, ensuite à celui du fonctionnement de l'appareil musculaire.

Le malade dont l'appareil nerveux et le psychisme sont atteints plus spécialement se plaint de fatigue continue, remarquable surtout au moment du réveil, où il se sent la tête lourde, où il lui semble être plus fatigué que la veille au soir au moment du coucher. Le sujet éprouve continuellement une dépression cérébrale plus ou moins marquée. Il n'a plus de goût au travail ni même à aucune distraction. Il cherche autant qu'il lui est possible à se reposer. Sa pensée sans cesse est errante. Il a une peine infinie à la concentrer longtemps sur un sujet déterminé.

En outre, l'affectivité des sujets est touchée. Ce

sont des pessimistes, toujours enclins à voir le mauvais côté des choses.

Le sommeil peut être troublé, soit qu'il soit raréfié ou même impossible, soit qu'il soit hanté de cauchemars.

En présence d'un tel tableau, le diagnostic de neurasthénie s'impose et il est même trop facilement posé.

Le médecin devra, en présence d'un tel tableau, surtout s'il s'agit d'un sujet jeune, se demander s'il ne s'agit pas d'un état névropathique symptomatique d'une insuffisance organique. On peut donc répéter, avec SCHNEIDER :

« Chez des hommes jeunes, le diagnostic de neurasthénie de BEARD ne doit être accepté qu'après un examen minutieux de tous les organes. »

Outre les troubles neuro-psychiques, l'asthénie affecte plus ou moins gravement le système musculaire. Cette myasthénie est plus ou moins intense : Tel sujet après quelques minutes de marche même sur une distance restreinte, est fatigué au point d'être obligé de s'asseoir. Un autre ne peut supporter la station debout plus de quelques minutes. Dans des cas plus bénins, le sujet, d'activité à peu près normale dans la vie courante, est incapable de pratiquer aucun sport.

A l'examen, on note une diminution du tonus musculaire. A la palpation des masses musculaires, on

s'aperçoit d'un état de flaccidité variable avec le degré de l'asthénie et qui contraste avec le tonus musculaire à l'état normal.

Presque toujours chez ces asthéniques on trouve une hypotension artérielle permanente. Très accentuée chez certains sujets, elle est corrélative entre le maxima et le minima. On trouve des chiffres comme 9,6 — 11,9 — 10,7.

Le résultat négatif de l'interrogatoire et de l'examen clinique du malade permet d'éliminer toutes les causes ordinaires de l'hypotension: cardiopathie, tuberculose pulmonaire, maladies infectieuses diverses, les états de choc, le syndrome d'hypertension portale et toute espèce de cachexie.

On sera alors appelé à évoquer l'insuffisance surrénale, mais la constatation d'hypotension durable ne saurait suffire à faire poser le diagnostic. D'où l'intérêt de tests de laboratoire, et en particulier de celui qui fait l'objet de notre étude.

Les études modernes ont montré que, si la plupart des glandes endocrines contribuent à maintenir le tonus vasculaire, ce sont surtout les surrénales qui prédominent dans cette fonction, en maintenant la stabilité de la tension artérielle aux environs des chiffres normaux.

SCHNEIDER conclut que: « Lorsque une hypoten-

sion artérielle ne représente pas un phénomène passager, quand elle prend par son état de permanence et son degré la valeur d'un symptôme majeur dans un état morbide, le champ des hypothèses se trouve subitement restreint. »

La tuberculose confirmée, la maladie d'ADDISON, l'insuffisance surrénale pure constituent en effet les trois affections hypotensives par excellence. L'insuffisance surrénale reste seule à discuter chez des malades qui ne sont ni tuberculeux, ni addisoniens ou l'absence de mélanodermie permet d'éliminer cette dernière maladie. Les lipothymies et les syncopes sont fréquentes chez ces sujets. Elles peuvent être provoquées par une cause minime, comme la compression des yeux au cours de la recherche du reflexe oculo-cardiaque. Elles se voient encore après un effort physique ou intellectuel, au cours de la période de fatigue intense qui en résulte. L'intensité du phénomène va du simple vertige à l'état de mal lipothymique.

Ces pertes de connaissance s'accompagnent d'une chute de la tension artérielle. On peut penser que le facteur étiologique prédominant est une brusque perturbation vaso-motrice déterminant une chute de la tension artérielle mais leur constatation doit faire penser à une insuffisance surrénale.

Le pouls, petit, rapide instable, dépressible avec

des crises de tachycardie au moindre effort doit également y faire penser.

Ces malades souffrent souvent de constipation chronique, avec parfois de courts épisodes diarrhéiques.

Ils présentent des signes de stase intestinale : leur langue est saburrale, leur haleine mauvaise, et ils se plaignent d'une anorexie matutinale.

Ils se plaignent fréquemment d'une douleur spontanée et permanente de la fosse iliaque droite, qui s'exacerbe 4 à 5 heures après le repas de midi et qui est en rapport avec une distension coecale par relâchement des fibres musculaires de la tunique musculuse intestinale qui participent à la dystonie générale. Le malade craint l'appendicite, et souvent le médecin lui aussi s'en inquiète et fait appel au chirurgien.

La stase intestinale exalte la virulence des germes, hôtes habituels de l'intestin d'où de fréquentes réactions hépatiques, se manifestant par la congestion du foie qui est un peu gros avec un bord inférieur douloureux. La persistance de cette congestion peut, à la longue, déterminer une hépatite chronique avec signes d'insuffisance hépatique plus ou moins grave.

Rarement on observe de la mélanodermie au cours de la petite insuffisance surrénale. Pour LANDOUZY et

Léon BERNARD, le syndrome mélanodermique serait causé par l'insuffisance fonctionnelle de l'appareil sympathico-surrénal. Ce serait dans ces cas que l'on verrait parfois la maladie évoluer vers le syndrome Addisonien.

Les troubles génitaux se résument chez l'homme en inappétence sexuelle sans atrophie testiculaire, et chez la femme en une frigidité plus ou moins complète, irrégularité et peu d'abondance des règles, et souvent stérilité.

Enfin, chez ces sujets, la recherche du reflexe oculo-cardiaque qu'on doit pratiquer systématiquement dès qu'on soupçonne l'hypoépinéphrie montre chez presque tous une remarquable tendance à la vagotonie. Chez certains d'entre eux, la compression des yeux provoque une diminution du nombre des pulsations qui peut aller jusqu'à la réduction de moitié. Le ralentissement du pouls ne cesse pas aussitôt après mais peut durer jusqu'à trois minutes et revient lentement à la normale.

Chez certains malades la compression peut s'accompagner de contractions musculaires hypertoniques et généralisées, durant peu et suivies d'une période de dépression avec ralentissement considérable du pouls et microsphygmie ; ce fait est d'ailleurs extrêmement rare.

II. — EVOLUTION

L'évolution de cette affection semble chronique. Une fois acquise, elle serait définitive dans la plupart des cas. Cependant, comme le montrent quelques-unes de nos observations, plusieurs malades ayant présenté une insuffisance surrénale semblent avoir obtenu une guérison définitive après avoir subi un traitement prolongé par la corticosurrénine et la cystéine.

Il n'existe pas de cas où l'évolution vers la maladie d'Addison s'est produite d'une façon probante, même lorsqu'il y avait mélanodermie comme dans l'une de nos observations.

Le traitement par les extraits de cortico-surrénale et les injections de cystéine amène des améliorations remarquables. Chez de jeunes sujets, par contre, on a vu, sous l'influence de cette thérapeutique, les troubles disparaître complètement.

Il est permis de supposer qu'il s'agissait alors plutôt d'un retard de développement des glandes surrénales que de lésion acquise.

DIAGNOSTIC

PREMIERE PARTIE

DIAGNOSTIC DE LA MYASTHENIE

L'asthénie est le symptôme qui amène le plus souvent le malade à consulter. S'il est facile de reconnaître la cause d'une myasthénie généralisée, caractérisée par une fatigabilité rapide augmentant par l'exercice musculaire, s'aggravant à la fin de la journée, mal réparée par le repos et en particulier pendant le sommeil, donnant lieu à un état d'asthénie paralytique dans les muscles dépendant du territoire mésocéphalique, il est plus difficile de reconnaître la cause véritable d'une forme à son début, ou d'une forme bénigne de myasthénie.

L'asthénie initiale peut faire penser à une insuffisance surrénale ou encore à une asthénie d'ordre gé-

néral. La question de la participation des glandes endocrines dans la pathogénie de la myasthénie a intéressé spécialement les neurologues.

Certains auteurs — P. MARIE, BOUTTIER, BERTRAND — ont décrit dans la myasthénie des lésions de la zone médullaire ainsi que des zones pigmentaires et réticulées.

La théorie glandulaire a prévalu et les glandes surrénales ont été mises au premier plan par les neurologistes.

SEZARY a insisté sur les rapports des asthénies Addisoniennes et de la myasthénie, caractérisées toutes les deux par la faible résistance des muscles à l'épuisement, mais il ne considère pas toute myasthénie comme due à l'hypo-épinéphrie.

H. CLAUDE a essayé de différencier la myasthénie paralytique des myasthénies d'origine surrénale.

Il faut réserver pour cet auteur le nom d'état myasthénique au cas où il existe des troubles des réactions électriques en permanence, alors que dans la myasthénie surrénalienne on n'observe de troubles que lorsque le muscle a fourni le travail qui l'a épuisé.

MARINESCO donne aux glandes surrénales un rôle important dans la myasthénie mais par la déficience du système sympathique d'origine surrénale. Cette théorie est appuyée par les modifications du métabolisme

basal, par les perturbations du réflexe oculo-cardiaque qui montrent le rôle joué par le sympathique.

L'interrélation surrénosympathique n'est pas un fait nouvellement démontré.

Certains auteurs veulent voir dans les résultats du traitement opothérapique dans la myasthénie une preuve de plus en faveur de l'étiologie surrénalienne.

De tous les extraits opothérapiques essayés en effet, c'est avec les extraits surrénaux (RAYMOND et SICARD, CLAUDE et VINCENT, LANDOUZY et SEZARY) que l'on obtient les meilleurs résultats. Quoiqu'il en soit, il nous semble possible d'admettre une participation relative des glandes surrénales dans la myasthénie.

Les tests de laboratoire apportent ici un secours précieux au diagnostic étiologique, en permettant de préciser la participation des glandes et en guidant la thérapeutique, car la question des myasthénies est encore à l'heure actuelle incomplètement approfondie. D'autre part, le diagnostic clinique de l'étiologie d'une myasthénie est presque toujours impossible et le but de notre travail est précisément de montrer à quel point le clinicien doit recourir ici au laboratoire.

DEUXIEME PARTIE

DIAGNOSTIC DE LA NEURASTHÉNIE

L'asthénie peut, chez les névropathes revêtir toutes les formes; nous allons envisager tout d'abord la neurasthénie en général, puis après ce trop bref aperçu, nous passerons à la neurasthénie en rapport avec l'insuffisance surrénale.

L'asthénie passagère ou épisodique succède à une maladie infectieuse grave, à toutes les formes de surmenage, à des chocs émotifs, à des états passionnels, à des causes morales d'ordre varié.

Cette forme est très communément observée par le neurologue et presque toujours curable.

L'asthénie périodique ou récidivante est également fréquente. On observe des accès d'asthénie alternant avec des périodes plus ou moins longues de rémission.

L'asthénie durable et chronique:

Il faut opérer une distinction entre l'asthénie chronique, co-existant avec une affection organique facile à

décélérer comme la tuberculose ou l'urémie, l'asthénie chronique séquelle d'une affection connue, enfin l'asthénie constitutionnelle congénitale difficile à séparer de l'asthénie acquise dans la première enfance.

La question de la tension artérielle joue ici un grand rôle. Abaissée dans l'insuffisance surrénale, elle permet souvent au clinicien de s'orienter vers ce diagnostic.

La conclusion de cette étude rapide des différentes formes d'asthénie paraît devoir être la suivante :

Devant toute asthénie, de quelque forme et de quelque degré qu'elle soit, avant d'affirmer le diagnostic de neurasthénie de Beard, on ne doit jamais omettre de faire une étude complète du fonctionnement de toutes les glandes endocrines et tout spécialement des glandes surrénales. Une difficulté réelle du diagnostic étiologique réside dans l'analogie clinique existant entre l'asthénie de la petite insuffisance surrénale et dans celle de l'insuffisance thyroïdienne. Il semble cependant que l'hyposurrénalien soit surtout un sujet fatigable qui peut, après un long repos sentir renaître en lui un peu d'activité cérébrale et musculaire tandis que l'hypothyroïdien est constamment fatigué même après le repos.

ASTHENIE THYROIDIENNE

L'asthénie thyroïdienne se voit surtout chez les jeunes. A la différence de l'asthénie par hypoépinéphrie, elle s'accompagne d'un cortège plus ou moins abondant de signes physiques d'insuffisance thyroïdienne.

Il s'agit souvent d'enfants retardataires suivant péniblement une classe au-dessous de leur âge. Leur intelligence paraît engourdie, ils ont du mal à fixer leur attention, et d'ailleurs rien ne les intéresse. Ils sont classés parmi les paresseux par leurs parents et par leurs maîtres. Ils sont apathiques et indifférents aux encouragements et aux remontrances, stoïques sous l'avalanche des retenues et des pensums.

Physiquement, ils présentent l'aspect suivant: ils sont gros et pâles, souvent d'une taille supérieure à la moyenne de leur âge. Cependant, leur croissance est régulière.

La puberté est tardive et incomplète. Les organes génitaux restent d'un développement médiocre. Les

poils pubiens sont rares et à disposition inverse de celle du sexe du sujet, chez l'adolescent.

Mais si un syndrome asthénique n'évoque pas à lui seul d'emblée une insuffisance thyroïdienne, il est fréquent de grouper chez le malade un certain nombre de signes physiques et fonctionnels qui orientent le diagnostic clinique.

Tels sont la cyanose habituelle des extrémité, les engelures, un certain degré de bouffissure du visage, la rareté des poils avec distribution irrégulière par plaques de la barbe, l'absence de la queue du sourcil qui est presque pathognomonique, l'adiposité surtout, très évocatrice d'hypothyroïdie à tel point que chez presque tous les gens qui viennent consulter pour un embonpoint exagéré on fait pratiquer un métabolisme basal.

La frilosité, la tendance aux hémorragies telles que les épistaxis, les métrorragies, les troubles de la menstruation sont moins importants mais attirent souvent l'attention du clinicien averti sur l'insuffisance thyroïdienne possible.

La fatigue matutinale qu'on trouve également dans l'insuffisance surrénale pose avec celle-ci un diagnostic différentiel que peuvent seuls trancher les tests de laboratoire.

Il en est de même de l'hypotension, de la microphygonie.

Enfin, l'anorexie et la constipation opiniâtre se voient aussi bien dans l'asthénie par l'hypoepinéphrie que dans l'asthénie par insuffisance thyroïdienne.

Or, s'il existe des cas bien nets d'asthénie par l'une ou l'autre de ces carences endocriniennes, il y a aussi comme le montrent plusieurs de nos observations, des cas mixtes d'insuffisance surrénale légère et d'insuffisance thyroïdienne ou d'hyperthyroïdie.

Il y a également des cas où l'insuffisance hypophysaire s'associe à l'insuffisance surrénale.

ASTHÉNIE HYPOPHYSAIRE

L'asthénie due à l'insuffisance hypophysaire pure présente un tableau bien différent de celles que nous avons étudié jusqu'ici. Nous avons essayé d'en brosser une esquisse rapide, parce que cette association nous a paru plus rare que la précédente.

Le malade a des mouvements musculaires lents et pénibles, il manque d'énergie, il se fatigue rapidement et est parfois obligé de rester étendu plusieurs heures. Sa force réduite peut faire contraste avec un développement physique normal, mais il s'agit le plus souvent d'un sujet maigre.

Les fonctions intellectuelles sont atteintes dans leur ensemble, la parole est lente, la mémoire paresseuse, la compréhension laborieuse. Il a une tendance à somnoler continuellement. Il paraît plus ou moins hébété.

L'affectivité est troublée. Le malade est hypersensible, mélancolique avec hypocondrie et même parfois des accès maniaques. L'homme est souvent impuissant ou manifeste une indifférence génitale marquée.

La femme est souvent frigide, parfois stérile avec atrophie utérine. Cependant il y a peu de modifications des caractères sexuels secondaires.

Tels sont les tableaux des trois principales asthénies d'origine endocrinienne. L'impression qui se dégage de cette étude est avant tout celle de la complexité des symptômes et de leur multiplicité. Il en résulte que le diagnostic étiologique d'une asthénie est le plus souvent impossible à établir par la clinique seule. Il faut donc recourir à certains tests biologiques dont la technique est actuellement mise au point après de longues et laborieuses recherches, et qui nous apportent un secours précieux.

En ce qui concerne l'insuffisance surrénale, il existe à côté du test de laboratoire qui fait l'objet principal de notre travail, le dosage du glutathion réduit du sang, d'autres procédés qui permettent également de

conclure à la présence ou à l'absence d'un fonctionnement insuffisant des glandes surrénales.

En premier lieu la méthode ergographique qui utilise un appareil dérivé de l'ergographe de Mosso, dont le but est d'enregistrer sur une feuille enroulée autour d'un cylindre de Marey les déplacements d'un poids soulevé, par l'intermédiaire d'une poulie, par les mouvements de flexion du médus rythmés par un métro-
nome.

Le principe de la méthode imaginée par Mosso est le suivant :

- 1) Isoler le muscle en expérience et le faire travailler jusqu'à la fatigue.
- 2) Inscrive le travail.

Chez tout sujet le travail physiologique, sous quelque forme qu'il se produise, conduit l'individu à la fatigue au bout d'un certain temps. C'est en étudiant la courbe ergographique qu'on peut faire des constatations intéressantes par sa forme qui caractérise l'individu. Mais l'interprétation de la courbe est difficile, en particulier en ce qui concerne l'évaluation de la fatigue.

C'est à P. LANGLOIS que revient le mérite d'avoir le premier en 1895, utilisé l'ergographe pour l'étude de la petite insuffisance surrénale.

Notre maître, le Docteur STÉVENIN a repris en

1933 la méthode ergographique et l'a appliquée à l'étude de plusieurs affections endocriniennes et en particulier à l'insuffisance surrénale.

La méthode a été perfectionnée par le Docteur STÉVENIN et ses élèves BALAZUC, AMADO en vue d'obtenir un test précis grâce auquel deviendrait possible le diagnostic de la nature de diverses asthénies endocriniennes.

Mais l'ergographe est un appareil volumineux et délicat. Il faut une longue pratique pour être en mesure de tirer de l'étude des courbes obtenues des renseignements utiles. De plus, un certain nombre de sujets faussent l'expérience même avec la meilleure foi du monde en faisant intervenir des muscles de suppléance. L'expérience en effet a été réglée pour porter uniquement sur la portion des fléchisseurs des doigts se rendant au médius parce que le travail de ce muscle de faible section ne retient aucunement sur le rythme de la respiration ni sur celui du cœur, condition indispensable pour que l'expérience garde sa valeur. Il faut donc éliminer les sujets qui ne comprennent pas exactement le sens de l'ergographie.

Les opinions des praticiens qui utilisent cette méthode semblent concorder aujourd'hui en ce que l'ergographie plus qu'un moyen de diagnostic, offre surtout la possibilité de contrôler l'efficacité d'un traitement opothérapique qu'il s'agisse d'une myasthénie d'ori-

gine surrénale ou thyroïdienne ou même hypophysaire.

Il semble donc qu'il faille considérer l'ergographie comme un moyen de contrôle pharmacodynamique particulièrement appréciable dans une branche de la médecine aussi complexe que l'endocrinologie.

Nous ne voulons pas insister sur l'interferométrie dont la technique est compliquée et dont l'interprétation des résultats obtenus l'est encore bien plus. Seuls quelques laboratoires privilégiés peuvent l'utiliser, et d'ailleurs la question n'est pas encore définitivement au point.

Un autre test consiste à rechercher l'action de l'insuline, introduite dans l'organisme par injection intraveineuse, sur la glycémie. L'hypoglycémie est considérée en effet par la plupart des auteurs comme un des indices les plus importants de l'insuffisance surrénale.

Au cours de la maladie d'Addison l'hypoglycémie a été retrouvée par de nombreux auteurs (ACHARD, ROWNTREE, FORHBACH, MARANON). Bien qu'elle ne soit pas constante, elle se rencontre dans l'insuffisance surrénale plus que dans n'importe quelle affection.

Mais cette méthode présente des inconvénients : malaise après les injections tels que des bouffées de chaleur s'accompagnant de sueurs, états de mal lipo-

thymique, qui la rendent extrêmement désagréable pour le malade.

On peut observer des accidents graves et même mortels, comme la syncope cardiaque, ce qui fait qu'on n'hésitera pas à préférer à cet examen dangereux des moyens d'investigation plus sûrs.

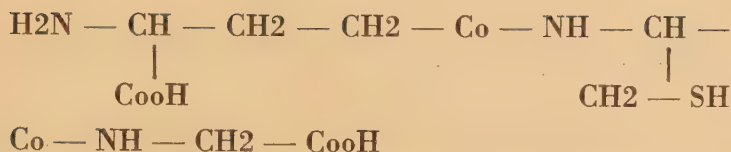
LE DOSAGE DU GLUTATHION

Nous allons passer maintenant à l'étude du test de laboratoire qui fait l'objet principal de notre travail, le dosage du glutathion réduit du sang.

C'est en 1926, que BINET, BLANCHETIERE et ARNAUDET apportèrent la notion de ce complexe qui contient un groupement SH. C'est un tripeptide constitué par l'union de trois acides aminés :

La cystéine, le glycolle, et l'acide glutamique.

La formule en est complexe et n'a pu être établie qu'après de nombreux travaux (HARRIS, PIRIE et PURHEY) dont la conclusion est que le glutathion doit être la glutamyl-glycyl-cystéine mais d'après NICOLET la seule formule à retenir sur celles qui ont été proposées et dont le nombre dépassait douze, est la suivante :



et le glutathion est la glutamyl-cysteinyl-glycine.

On peut représenter schématiquement le glutathion par $\text{G} - \text{SH}$. Il prend facilement l'hydrogène du groupement sulhydrlé pour s'unir molécule à molécule en donnant le disulfure ou glutathion oxydé.



Cette réaction est à la base de toute la chimie du glutathion dans l'organisme. Parmi les substances capables de provoquer les oxydo-réductions cellulaires le glutathion joue un rôle de premier plan.

Le tripeptide possédant un groupement SH donne par oxydation le disulfure ou glutathion oxydé. On passe réciproquement même sous l'influence des reduceurs les plus faibles comme les cyanures de la forme oxydée à la forme réduite.

La réaction réversible : glutathion réduit $\rightleftharpoons$ glutathion oxydé fait apparaître le glutathion non seulement comme un transporteur d'hydrogène mais aussi comme un régulateur du potentiel oxydo-réducteur des tissus, comme un tampon du RH_2 .

Le glutathion semble avoir, *in vivo*, une double action : d'une part son intervention comme transporteur d'hydrogène le rend susceptible de jouer un rôle

capital dans la synthèse des constituants essentiels de la cellule.

D'autre part son rôle de tampon du RH_2 lui permet d'assurer la constance des propriétés physico-chimiques des milieux cellulaires, constance indispensable à la vie.

Cette réaction réversible est extrêmement sensible à divers facteurs :

A la réaction du milieu d'abord :

En milieu acide le glutathion réduit est stable.

En milieu alcalin il est labile et cède facilement son hydrogène (HOPKINS). L'influence de certains métaux même en proportions infimes est capable de produire une grande accélération de l'oxydation du glutathion.

(MATHEWS et WALKER, WARBUY, SAKUMA, TODA, HARRISON).

Parmi ceux-ci, le fer et le cuivre surtout, accélèrent l'oxydation proportionnellement à leur quantité, du moins jusqu'à une certaine proportion. D'autres métaux ont une influence contraire en inhibant l'oxydation; le plomb, le nickel, le cobalt... etc... (WERTHEIMER et ABERHALDEN).

Certains corps comme les disulfures ont également une action catalytique qui accélèrent l'oxydation (Di-

XON et TUNNICLIFFE, HARRISON). Quelques composés, au contraire, sont inhibiteurs de l'oxydation, tels sont les cyanures et les nitriles.

Les agents physiques enfin tels que la lumière et la température ont une influence sur la stabilité du glutathion réduit; ainsi la frigorification inhibe l'oxydation du glutathion réduit, de même l'obscurité a une influence freinatrice, tandis que la chaleur et la lumière ont une action exactement inverse.

CARACTERISATION

Les réactions caractéristiques du glutathion sont celles des dérivés sulfhydrylés. Elles ne sont donc pas spécifiques et toutes sont données également par la cystéine.

Pour caractériser le glutathion, il faut donc rechercher la présence du groupe sulfhydrylé, et voir ensuite si la réaction obtenue n'est pas due à un dérivé groupement ($—SH$) autre que le glutathion.

Les réactions des dérivés sulfhydrylés sont au nombre de sept; ce sont : d'abord la réaction fondée sur l'action du glutathion sur le soufre avec dégagement de H_2S , découverte par REY-PAILHADE en 1888.

2°) la réaction fondée sur la formation de sulfure de plomb noir, par ébullition avec une solution alcaline de sel de plomb.

3°) la réaction au nitroprussiate utilisée dès 1901 par MÖRNER pour l'identification de la cystéine. JOHET-LAVERGNE en 1928 trouve un procédé de recherche microscopique du glutathion dans les cellules, fondé sur cette réaction.

4°) la réaction de FEIGL qui repose sur le fait que les dérivés sulfhydrylés catalysent l'action de l'iode sur l'azohydrate de sodium pour donner de l'iodure de sodium avec dégagement d'azote.

5°) la réaction phosphotungstique appliquée par FOLIN et LOONEY au dosage colorimétrique de la cystéine a été étendue par EAGLES et HUNTER au glutathion réduit.

Enfin 6°) la réaction phosphomolybdique et 7°) la réaction arséno-phosphotungstique utilisée par BENEDICT pour le dosage de l'acide urique.

La différenciation de la cystéine et du glutathion est possible par des réactifs tels que la naphtoquinone, corps complexe difficile à préparer, mais pratiquement, le sang et les tissus ne renfermant pas de cystéine et les autres composés sulfhydrylés n'y étant présents qu'en très faible proportion, on donne souvent

comme caractérisant le glutathion, la réaction au nitro-prussiate de MÖRNER, améliorée par Mme RANDOIN et René FABRE au point de vue de la sensibilité.

DOSAGE : Si grâce à son groupement sulfhydrylés le glutathion réduit est facilement mis en évidence dans les tissus animaux et végétaux, sa détermination quantitative ne fut entreprise qu'en 1925, date à laquelle TUNNICLIFFE publia une méthode de dosage, après les travaux de HOPKINS parvenu en 1921 à doser la quantité totale des dérivés sulfhydrylés, après ceux de WERTHEIMER et ABERHALDEN en 1923 qui utilisaient une méthode colorimétrique.

La méthode de TUNNICLIFFE est basée sur le dosage iodométrique. Voilà la technique de cette méthode :

Un poids connu de tissu est broyé au mortier à l'aide de sable avec une solution à 10 % d'acide trichloracétique. Le mélange obtenu est filtré sur un entonnoir de BUCHNER, et le résidu est traité 2 fois par une nouvelle quantité de solution d'acide trichloracétique. Cette extraction paraît suffisante car la réaction au nitro-prussiate de soude est négative si on l'effectue sur une liqueur provenant d'un quatrième épuisement.

Le filtrat limpide obtenu est titré avec une solution

centinormale d'iode en employant le nitroprussiate de soude comme indicateur externe. On a la réaction :



Un centimètre cube de solution centinormale d'iode correspond à 3,07 mgrs de glutathion réduit.

Ce procédé a d'abord été employé par TUNNICLIFFE pour le dosage du glutathion dans la levure de bière, puis dans de nombreux extraits de tissus ou de substances d'origine animale ou végétale.

Depuis la publication de cette méthode par TUNNICLIFFE, de nombreux auteurs ont mis au point des modes de dosage utilisant, pour la plupart sinon tous, le pouvoir réducteur du glutathion.

Le premier groupe de ces méthodes comprend les procédés iodométriques, modifications de celui de TUNNICLIFFE par Madame RANDOIN et René FABRE qui en ont amélioré la sensibilité, par THOMPSON et VOEGTLIN, par PERLZWEIG et DELRUE, GAVRILESCU, BINET et WELLER qui ont mis au point une méthode qui paraît doser exclusivement le glutathion, sans oxydation de son groupement sulfhydrylé par le lactate de cadmium, pour un PH compris entre 6 et 7.

Mais certains auteurs ont cru devoir repousser tout à fait le dosage iodométrique du glutathion et ses diverses modalités, et ont ainsi élaboré différentes méthodes qui pour la plupart se terminent par un dosage

colorimétrique ce qui permet de dire, à *priori*, qu'avec ces modes de dosage, on ne pourra compter au maximum que sur une approximation de 5 %.

Voici un aperçu de ces méthodes classées suivant les réactions caractéristiques qui en sont le principe :

Les unes sont fondées sur la réaction au nitroprussiate, d'autres utilisent un excès de ferricyanure pour oxyder le glutathion et dosent le ferrocyanure formé (FLATOW — GABLE — MASON), d'autres emploient le réactif phosphotungstique (MARENZI, BRAIER), une autre enfin est fondée sur la réduction du réactif arséno-phosphotungstique par le glutathion (BENEDICT - GOTTSCHALL).

Une méthode de dosage diffère de toutes les autres : c'est la méthode néphélométrique de MONCORPS et SCHMIDT. En voici le principe : la liqueur contenant le glutathion portée à l'ébullition avec une lessive alcaline et une solution saturée d'acétate de plomb donne en présence de mousse de platine, naissance à de l'hydrogène sulfuré. L'hydrogène sulfuré ainsi formé est oxydé par du peroxyde d'hydrogène en solution ammoniacale. Le passage par le sulfate de Baryum permet de terminer par une détermination *gravimétrique* ou *néphélométrique*.

Ce mode de dosage s'applique également à tous les dérivés sulfhydrylés et est applicable même au dosage de l'insuline.

Tous ces modes de dosage du glutathion ont un défaut commun qui est leur manque de spécificité. Ce défaut ne peut être imputé à la méthode de BINET et WELLER.

Voici la technique du dosage du glutathion réduit du sang par ce procédé :

On fait couler le sang directement dans un bécher pesé et contenant 10 cc. d'acide chloracétique à 10 %. On prélève de 3 à 5 gr. de sang. Après la nouvelle pesée (pour déduire le poids du sang prélevé) on filtre le mélange à travers un filtre ordinaire plié. Le filtrat clair et incolore est transvasé dans un tube à centrifuger d'une capacité de 40 à 50 cc. On répète encore 3 fois l'épuisement du résidu sur le filtre, en employant 5 cc. d'acide trichloracétique à 10 % chaque fois. Les filtrats ainsi obtenus sont ajoutés au premier. A l'extrait obtenu on ajoute 4 gouttes d'une solution de bleu de bromo-thymol et on neutralise comme suit :

On commence la neutralisation par une solution concentrée de soude caustique (1/2 en volume) en agitant constamment et quand l'acide est presque neutralisé on continue en versant goutte à goutte une solution de soude à 2 % (en volume) jusqu'au premier virage au bleu stable, 2 minutes environ. Ce virage est réalisé avec une seule goutte de soude à deux pour cent.

A l'extrait neutralisé on ajoute 2 cc. d'une solution de lactate de cadmium à 2 % et on ajoute quelques gouttes de la solution de soude à deux pour cent jusqu'à nouveau virage au bleu stable. Après la formation et la déposition du précipité formé, on centrifuge la solution à grande vitesse, on décante le liquide surnageant et on dissout le précipité dans 10 cc. d'acide orthophosphorique à 10 %. A cette solution acide on ajoute un volume exactement mesuré d'une solution d'iode N/250 jusqu'à excès (le titre de la solution d'iode est chaque fois vérifié par une solution d'hyposulfite de soude N/500 préparée extemporanément). Au bout d'une minute on verse 2 à 3 gouttes d'empois d'amidon et on titre l'excès d'iode par l'hyposulfite de soude.

Le taux du glutathion réduit dans 100 grammes de tissu (ou de sang) est calculé d'après la formule suivante :

$$\Gamma = \frac{(2n - n') \times 61,4}{P}$$

n : volume d'iode
N/250 versé
n' : volume d'hyposulfite de soude N/500 versé.
P : poids prélevé de tissu.

Le principal reproche qu'on puisse adresser à

l'ensemble de ces procédés de dosage est qu'ils englobent dans leurs résultats non seulement les substances à groupement (— SH) mais toutes les autres substances réductrices existant dans les filtrats sanguins ou tissulaires en particulier thionéine, mais tous ces composés sulfhydrylés ayant un rôle sensiblement comparable, on peut se contenter en clinique de connaître leur valeur globale.

Mais toute méthode de dosage ne donnera de résultats constants que si l'on opère dans des conditions déterminées quant au prélèvement du sang et des organes, au déféquant utilisé, à la durée de la manipulation et enfin à la température à laquelle le dosage est effectué.

Le sang destiné à l'examen devra être recueilli directement de l'aiguille à ponction dans le récipient contenant le déféquant. S'il s'agit de tissus il faut savoir qu'il faut extraire immédiatement le glutathion après leur ablation et si ce sont des tissus prélevés post-mortem, que le taux du glutathion diminue rapidement après la mort, mais que la congélation s'oppose à cette diminution.

La durée de la manipulation doit être toujours identique à elle-même. La température doit être inférieure à 25° et le milieu doit être acide.

Le choix du déféquant est aussi important que celui

du mode de dosage. L'emploi de déféquants différents conduit à des résultats dissemblables.

Les déféquants les plus couramment employés sont : l'acide trichloracétique, utilisé dans la méthode de Léon BINET et Georges WELLER dont nous venons de donner le détail, l'acide sulfosalicylique, la solution de tungstate de soude, la solution de tungstate-molybdate, enfin la solution d'acide molybdique en présence d'acide sulfurique.

On dose aussi le glutathion à l'état oxydé : le dosage comprend d'abord la réduction du glutathion oxydé puis le dosage sous forme réduite du glutathion total.

A peine le rôle des dérivés sulfhydrylés dans la respiration tissulaire fut-il entrevu que de nombreux auteurs cherchèrent la présence de ces corps dans les tissus animaux et végétaux.

Le glutathion existe en effet dans les organismes unicellulaires : la levure de bière en renferme des taux variables, de 150 à 250 mgr. pour 100 gr. de levure fraîche. MAC LEOD et GORDON ont trouvé du glutathion dans diverses cultures de bactéries, parmi lesquelles le bacille tétanique, les agents de la gangrène gazeuse, le vibrion cholérique, etc... D'autres, parmi lesquelles des pyogènes banaux comme le streptocoque paraissent en être dépourvus.

Le glutathion existe dans les végétaux. Johet LA-VERGNE en a montré la présence non seulement chez les phanérogames mais chez les prèles, les algues et les champignons.

En ce qui concerne les animaux, la réaction est beaucoup plus intense pour les tissus des animaux à sang froid sauf pour les muscles.

Non seulement le glutathion existe dans tous les organismes pluricellulaires mais dans un organisme donné on en trouve dans tous les tissus. L'étude de la teneur des tissus et des organes a été entreprise chez les mammifères presque exclusivement par de nombreux auteurs : THOMSON et VOECTLIN, BUFFA, GIROUD et BULLIARD, WATRIN, BLANCHETIERE et BINET, Mme RANDOUIN et René FABRE, DELORE.

Le résultat de leurs observations se résume dans les faits suivants:

Le glutathion dans le sang est localisé dans les hématies à l'exclusion du sérum qui ne contient pas les dérivés sulfhydrylés.

Les variations individuelles sont importantes.

L'organe le plus riche en glutathion n'est pas le foie comme on l'avait cru tout d'abord, mais la glande surrénale.

Les recherches poursuivies depuis 1926 par Léon

BINET en collaboration avec A. BLANCHETIERE, A. ARNAUDET et G. WELLER montrent que la glande surrénale est bien l'organe le plus riche en glutathion réduit de toute l'économie.

Les deux tableaux suivants ne laissent pas de doute à ce sujet. Ils résument la moyenne des chiffres obtenus chez des chiens en bonne santé, soit avec la méthode de H.-E. TUNNICLIFFE, soit avec celle de J. KUHNAU. Ces chiffres sont exprimés en milligrammes pour 100 grammes de tissu frais.

	Méthode de TUNNICLIFFE	Méthode de KUHNAU
Glande surrénale	593	529
Foie	386	193
Rate	349	137
Rein	258	160
Pancréas	277	112
Poumon	98	53
Cœur	147	64
Muscle squelettique	79	54

Chez le cobaye les résultats sont analogues.

Chez le rat blanc, les travaux de HOUSSAY et MAZOCO montrent que la surrénale est l'organe le plus riche en glutathion.

Chez le lapin, enfin, HIRSCH a trouvé un résultat identique.

Chez l'homme peu d'observations ont pu être faites, le pouvoir réducteur du glutathion diminuant rapidement dans les tissus cadavériques. Les recherches se sont portées sur des organes enlevés par ablation, la rate, les muscles de la jambe. On a fait également des recherches sur le fœtus (LEMELAND et DELETANG).

Cependant les chiffres trouvés semblent montrer que la teneur des organes en glutathion est moindre dans l'espèce humaine que dans les espèces animales. De même la glutathionémie est inférieure chez l'homme. Dans le sang le taux du glutathion réduit, indiqué par les différents auteurs, varie avec la méthode employée et voici des chiffres qui montrent combien la diversité des méthodes de dosage est regrettable.

D'après GABLE la glutathionémie chez le sujet normal varie entre 290 et 370 mgr. pour 1000 cc. de sang. KITAMURA a indiqué comme limites extrêmes 180 à 320 mgr. D'après CAMPANACCI la teneur n'est que de 160 mgr.

LABBE et NEPVEUX trouvent de 156 à 250 mgr.

On admet actuellement que le chiffre normal du glutathion réduit du sang oscille entre 170 et 200 mgr. pour 1000 cc.

*Variations du glutathion suivant les facteurs
physiologiques*

Le taux du glutathion sanguin n'est pas seulement appelé à varier dans certains états pathologiques, il est appelé également à varier suivant certains facteurs physiologiques. L'altitude par exemple entraîne une augmentation importante du taux du glutathion. C'est ainsi que la teneur du sang en glutathion réduit peut, pour des sujets normaux, atteindre un chiffre de 500 mgr. pour 1000 cc. de sang à une altitude de 5.000 m. (DELRUE et VISCHER).

Le régime a une influence également sur la teneur du sang en glutathion: par exemple, la carence en vitamine B. détermine un abaissement du taux du glutathion sanguin, lequel au contraire est augmenté par un régime riche en cystine. (Mme RANDOIN et René FABRE, LECLAIR, MARENZI et BRAIER).

La croissance influe également sur le taux de la glutathionémie. Très abondant chez l'embryon, le glutathion diminue pendant la gestation puis après la naissance, le taux décroît lentement à mesure que la croissance se poursuit. Cette diminution se poursuit dans l'âge adulte, beaucoup plus lente, et chez le vieillard le glutathion sanguin est nettement diminué par rapport au taux normal du sujet jeune.

En ce qui concerne les rapports du glutathion avec l'état sexuel nous n'envisagerons la question que chez l'être humain.

Il ne semble pas qu'il y ait de différence notable entre les sexes, et cependant la glutathionémie serait légèrement plus forte chez la femme. Dans l'état de gravidité qui peut être considéré à la fois comme état biologique et comme état sexuel, la glutathionémie ne semble pas modifiée pendant la gestation mais le début du travail amène une chute du glutathion réduit qui persiste jusqu'à l'expulsion du fœtus et même quelques jours après l'accouchement.

Si le taux du glutathion sanguin est peu influencé par la gestation et la puerpéralité, les travaux de Georges BINET, A. BLANCHETIERE, et A. ARNAUDET ont montré chez la chienne gravide une augmentation constante du taux du glutathion des glandes surrénales. LÉMELAND et DELETANG ont montré que la teneur en glutathion de l'utérus gravide était considérable dès le début de la gestation et est alors comparable à celui des glandes surrénales. Vers la fin de la grossesse ce taux dépasserait même celui des glandes surrénales.

Inversement, l'ablation des deux ovaires amène un abaissement du chiffre du glutathion dans le tissu surrénal: 327 mgr. pour 100 gr. de glande pour une chienne opérée six mois auparavant (Léon BINET).

L'hyperthermie déterminée par l'injection intraveineuse de dinitrophénol 1-2-4 est suivie d'une légère diminution du glutathion réduit dans les glandes surrénales.

La dépancréatization totale est également suivie d'un léger abaissement du taux du glutathion dans ces organes.

*Le glutathion et les glandes endocrines
et plus particulièrement les glandes surrénales:*

L'étude des tableaux du taux en glutathion des divers organes montre que les glandes endocrines sont plus riches en glutathion que tous les autres organes. De plus, il est à noter que dans ces glandes, le rapport $\frac{\text{glutathion total}}{\text{glutathion réduit}}$ est différent de celui des autres organes. Elles se classent donc tout à fait à part. Parmi les autres glandes endocrines, la glande surrénale est l'organe le plus riche en glutathion réduit. Cette richesse en glutathion a attiré l'attention d'un grand nombre d'auteurs et Léon BINET put à la suite de nombreuses expériences établir le rôle des glandes surrénales dans le métabolisme du soufre.

Les glandes surrénales et la synthèse du glutathion

LOEPER, LESURE et TOMET ont trouvé dans la surrénale jusqu'à 0,19 de soufre total pour 100 parties de

glande sèche. le soufre oxydé représentant à peine 40 % du soufre total.

L'étude comparative du sang artériel et du sang veineux de la surrénale, montra à LOEPER, DECOURT et GARSIN que la teneur du sérum en soufre total était moins élevée dans la veine que dans l'artère, cette diminution portant surtout sur le soufre neutre. La surrénale fixe donc jusqu'à un tiers du soufre contenu dans le sang qui la traverse.

Ces auteurs conclurent à une fonction thiopexique de la surrénale.

L'expérience la plus démonstrative est réalisée par la perfusion des glandes surrénales réalisée chez le chien avec du sang citraté additionné de cystéine et d'acide glutamique. Il y a augmentation nette du taux du glutathion réduit dans le liquide de perfusion et dans le tissu de la glande artificiellement irriguée. Le perfusat présente une teneur en glutathion au moins doublée par rapport au chiffre de départ. Dans la glande perfusée on relève des chiffres de 750, 714, 729, 781 milligrammes de glutathion, alors que dans la glande témoin dans les expériences correspondantes, renferme 555, 546, 488 et 455 milligrammes pour 100 grammes de glande. Le rein perfusé dans des conditions identiques n'a présenté aucune modification du taux du glutathion, ni dans le liquide de circulation ni dans l'organe perfusé.

Enfin, des observations ont montré que la teneur des glandes surrénales en glutathion ne variait pas parallèlement avec leur teneur en adrénaline. Chez des chiens en tétanie parathyroprive on note, au sixième ou au septième jour qui suit la parathyroprivation totale, un effondrement de la charge en adrénaline dans la glande surrénale. Il n'y a, au contraire, aucune modification de la teneur en glutathion réduit.

Enfin, dans l'intérieur de la glande, des essais histochimiques, pratiqués au moyen du nitroprussiate de soude sur des coupes de glandes surrénales congelées est beaucoup plus intense au niveau du cortex que dans la zone médullaire (Léon BINET et A. GIRARD).

Tels sont les faits que nous avons cru devoir réunir dans une étude d'ensemble avant de passer à l'étude particulière du rapport entre l'insuffisance surrénale légère et le taux du glutathion réduit du sang.

Ces données physiologiques devaient amener à doser le glutathion dans le sang des addisoniens. C'est en 1932, à l'Association des physiologistes de langue française à Lille, que Léon BINET et A. ARNAUDET ont insisté sur une chute du glutathion sanguin chez deux malades atteints de maladie d'Addison.

Depuis, la question a été reprise par de nombreux auteurs, et les chiffres suivants permettent d'affirmer l'existence d'une chute du glutathion dans le sang des

addisoniens qui est retrouvée à peu près dans tous les cas.

Ces chiffres sont exprimés en milligrammes pour 1000 cc. de sang total prélevé par ponction intra-veineuse :

Mlle F	84,3 mgr.
Mlle C	87 mgr.
Mlle H	96,1 mgr.
Mr C	130 mgr.

Comme le montrent des travaux récents parmi lesquels l'étude remarquable de la petite insuffisance surrénale par AMADO (thèse de Paris 1936) il existe une chute du même ordre quoique généralement moins importante de la glutathionémie chez les sujets atteints d'insuffisance surrénale légère.

Le dosage du glutathion réduit du sang devient un moyen de diagnostic de premier ordre de l'insuffisance surrénale légère qu'on ne peut que soupçonner devant un tableau clinique évocateur comme celui que nous avons exposé dans la première partie de notre étude.

De plus, des dosages répétés permettraient de contrôler l'efficacité du traitement employé (corticosurrénine et cystéine) et de conduire la thérapeutique.

Ainsi que notre maître, le Docteur STÉVENIN l'expose dans son article de la médecine internationale illustrée n° 682. Si on peut admettre comme normaux

des chiffres oscillant entre 170 et 260 mgr. du glutathion réduit pour 1000 cc. de sang, entre 120 et 160 mgr. on peut conclure à une insuffisance légère, entre 100 et 120 mgr. à une insuffisance notable, enfin, au-dessous de 100 mgr. à une insuffisance sérieuse des glandes surrénales. Ces chiffres bas coïncident toujours avec des asthénies accentuées accompagnées du cortège des autres signes d'insuffisance surrénale, hypotension, vagotonie, troubles dyspeptiques, etc...

Nous allons maintenant présenter les observations que nous a si obligeamment confiées notre Maître le Docteur STÉVENIN, médecin de l'hôpital Saint-Louis.

Les unes étudient des cas d'asthénie par insuffisance surrénale pure; ce sont les plus nombreuses, cependant plusieurs relatent des cas d'insuffisance surrénale associée à l'insuffisance thyroïdienne. On verra combien la connaissance du taux du glutathion réduit du sang a été précieuse pour établir dans chacun de ces cas le diagnostic étiologique, ainsi que pour suivre les effets du traitement par le système des extraits surrénaux.

Demême, dans certains cas, une reprise de l'asthénie n'était pas due à une nouvelle manifestation de l'insuffisance surrénale chez des malades qui primitivement améliorés par le traitement opothérapique, avaient depuis longtemps négligé de se faire suivre; le taux de la glutathionémie venait le prouver.

Voici ces observations, dont la plupart sont des observations personnelles de notre maître STÉVENIN, les autres provenant de son service de l'Hôpital Nouveau-Beaujon, à Clichy.

OBSERVATION I. — Denise H... (Observation personnelle de Monsieur STÉVENIN).

Agée de 3 ans consulte pour la première fois en *mars* 1936. Le père syphilitique a été traité régulièrement avant le mariage. Un frère est mort à un an de septicémie.

Elle a une sœur de 13 ans bien portante mais toujours fatiguée.

Nourrie peu de temps par sa mère, elle a eu une croissance difficile, à 3 mois elle a fait une broncho-pneumonie.

La première éruption dentaire et la marche se sont produites dans les délais normaux.

A l'âge de 6 ans, fièvre typhoïde sans complications.

C'est à partir de cette époque qu'elle commence à se sentir déprimée, d'une façon habituelle.

Au cours de l'hiver dernier, elle a fait une grippe à forme pneumonique. Elle dort et mange très bien. De caractère gai, elle est très frileuse et présente une fatigue intellectuelle et physique très marquée.

Il y a quelques ganglions cervicaux.

Au cours d'un séjour récent à Chamonix, on a pratiqué une radiographie de thorax et constaté la présence de ganglions hilaires. La cuti-réaction est positive.

Une tante maternelle est tuberculeuse, mais il n'y a eu que peu de contacts. C'est le seul antécédent familial de bacillose.

En somme, cet enfant apparaît comme une lymphatique, en cours de développement, fatiguée de façon habituelle.

En plus, il y a suspicion de syphilis héréditaire.

L'enfant est un peu améliorée à la suite de ce traitement.

Elle est revue en *mars* 1937. Elle est très fatiguée. Sa mère dit qu'elle reste une partie de la journée sur son lit.

La tension est basse: 9 1/2-8. Il y a de la vagotonie : Réflexe oculo-cardiaque : 72-48-72.

Glutathion réduit: 67 mgr. par litre.

Devant ce résultat remarquablement bas, on prescrit une série d'injections intra-musculaires de cystéine (0,10 cgr.), de l'exosurrénine, et trois jours par semaine 0,05 cgr. de thyroïde.

La première série ne donne aucun résultat.

L'enfant apparaît aussi fatiguée.

Si l'on n'avait pas le résultat du glutathion on abandonnerait l'hypothèse d'une insuffisance surrénale légère.

Ce n'est qu'après une deuxième série de cystéine que l'amélioration commence à se montrer.

Le 1^{er} juin 1937, le chiffre du glutathion est de 96,6 milligrammes.

L'enfant revient en octobre. Elle avait eu quatre séries de cystéine en mars, puis deux en juin, et une en août.

Depuis le mois d'août, elle se sent tout à fait bien et très active.

La tension est de 10 max. — 7 min.

Le chiffre de glutathion réduit est de 165 mgr. donc sensiblement normal.

On continue chaque semaine 0,05 cgr. de thyroïde, 3 fois par semaine, et chaque mois de l'exosurrénine.

Le 11 février 1938 le chiffre du glutathion est à 140 milligrammes par litre. Malgré la diminution du glutathion il n'y a pas de fatigue. L'enfant qui ne pouvait suivre le travail d'un petit cours l'année précédente, suit actuellement sans difficulté le travail du lycée.

La tension est de 10 max. — 7 1/2 min.

Le métabolisme basal est diminué de 21 %.

On prescrit à nouveau une série d'injections de cystéine, on augmente la thyroïde: 0,10 gr. trois fois par semaine.

Le 28 septembre 1938 l'état est toujours satisfaisant, malgré une nouvelle diminution du glutathion : 128 mgrs par litre. On prescrit une nouvelle série de cystéine, en continuant d'autre part la thyroïde.

Le 20 janvier 1939, le glutathion est à 221 mgr.

La tension à 9 1/2 max — 8 min.

Le 5 mai, le glutathion est à 234 mgr., 8.

Le métabolisme de base est toujours diminué de 18 %.

Il y a un peu de fatigue, on l'attribue à l'insuffisance thyroïdienne et on augmente la thyroïde 3 jours par semaine: 0,20 mgr.

Le 20 décembre 1939, le glutation réduit est à 147 mgr. 7.

On refait une série de cystéine.

Le 29 mars 1940, l'état de la malade est assez satisfaisant.

La tension est de 9 1/2 max. — 7 1/2 min.

Le réflexe oculo-cardiaque est de 84-36-84.

Pendant l'année 1940 l'enfant a été assez fatiguée.

Elle a cependant continué de prendre de la thyroïde et périodiquement de l'exosurrénine. Elle a maigri, paraît un peu anémique. On suspend la thyroïde, on donne du protoxalate de fer, des vitamines A et D.

Revue en janvier 1941 pour la dernière fois.

Elle a 14 ans, a grandi, présente quelques poils pubiens, pas encore de règles.

Elle n'est pas très fatiguée.

On conseille de reprendre dix centigrammes de thyroïde, 3 jours par semaine, une semaine sur deux, de la vitamine C, du protoxalate de fer et une série d'injections de cystéine.

En somme, chez cette jeune fille, il y a eu association d'insuffisance surrénale légère et d'insuffisance thyroïdienne.

Une amélioration remarquable a suivi les premières séries de cystéine, mais il semble que les deux insuffisances glandulaires persistent et qu'un traitement sinon permanent du moins fréquemment répété soit nécessaire pour maintenir un état satisfaisant.

OBSERVATION 2. — Nicole H... sœur de la précédente. (Observation personnelle de Monsieur STEVENIN).

Agée de 13 ans 1/2, la malade est vue pour la première fois en *mars* 1936.

Aucun antécédent pathologique de la petite enfance.

A 3 ans elle s'est trouvée fatiguée, on a parlé d'adénopathie hilaire.

Elle a fait un séjour à Megève.

Règlée depuis deux mois, mais peu abondamment.

Elle ne se plaint pas de fatigue.

Revue en *mars* 1937. Elle est souvent assez fatiguée.

On ne peut la considérer comme obèse mais les fesses, les cuisses et les jambes sont plus volumineuses qu'il ne conviendrait.

Le poids est de 65 kilos. La taille de 1 m. 59.

Le reflexe oculo-cardiaque est à 72-48-72.

Le métabolisme basal est diminué de 29 %.

Le glutathion réduit est de 95 mgr. 5.

On prescrit alors des injections de cystéine, et de l'extrait thyroïdien à raison de 0,10 cgr. trois fois par semaine.

On y ajoute périodiquement des extraits surrénaux.

Le 1^{er} *juillet* 1937 le glutathion est de 157 mgr.

Le 1^{er} *octobre* 1937, le glutathion est de 172 mgr. ;

Les membres inférieurs paraissent un peu infiltrés.

Les règles sont un peu irrégulières.

Le glutathion réduit est de 147 mgr.

On continue la thyroïde et la cystéine.

En *mai* le poids a augmenté (69 kg. 300) ainsi que la taille (1 m. 60).

La tension artérielle est à 11 max. — 8 min.

Le réflexe oculo-cardiaque est à 72-48-72, donc n'a pas varié.

On augmente la dose de thyroïde. 0,20 cgr. trois fois par semaine.

En *septembre* 1938 le glutathion est à 123 mgr.

En *octobre*, la malade continue à prendre du poids, les règles sont très peu abondantes. Elle a été très fatiguée mais a fait beaucoup d'exercices physiques (tennis, bicyclette).

On donne des extraits surrénaux, de la cystéine, et 0,20 cgr. de thyroïde, 4 jours par semaine.

En janvier 1939, le glutathion réduit est à 229 mgr.

En *mai* 1939, le glutathion réduit est à 234 mgr.

La taille est passée à 1 m. 62.

Le poids à 71 kg. 500.

Le métabolisme basal est diminué de 1 %.

Les règles sont régulières mais très peu abondantes.

On lui donne alors périodiquement du prolan et des extraits hypophysaires.

En décembre 1939, la taille est restée stationnaire. Le poids est à 74 kg. 300.

La malade cependant ne se sent pas fatiguée, mais les règles sont peu abondantes et la tendance à l'obésité s'ac-

centue, de plus en plus marquée au niveau des cuisses et des membres inférieurs qui ont un aspect un peu infiltré.

Le métabolisme basal est diminué de 17 %.

On continue le prolan et la thyroïde à raison de 0,10 cgr., quatre jours par semaine.

En mars 1940, le poids a encore augmenté (78 kg. 500).

On prescrit une semaine sur deux de la thyroïde et l'autre semaine du Dinitra (5 comprimés).

En novembre 1940, il s'est produit une diminution de poids appréciable. (73 kg. 800).

La tension est de 11 max — 9 min.

Le réflexe oculo-cardiaque est à 60-28-60, mais on constate une persistance marquée de l'infiltration de la moitié inférieure du corps. On continue la thyroïde (0,25 cgr.) quatre jours par semaine, on refait une série de cystéine, et on ajoute de la folliculine mensuellement.

En mars 1941, la malade est vue une dernière fois, après deux séries d'injection de cystéine. Elle continue à prendre régulièrement le Dinitra et la thyroïde.

Le poids n'est pas remonté (72 kg. 800) mais l'infiltration marquée des cuisses et surtout des jambes persiste.

Les règles sont peu abondantes, fréquentes, apparaissant parfois quinze jours seulement après les précédentes.

En résumé, chez cette jeune fille, comme chez sa sœur, existait une double insuffisance glandulaire: surrénale et thyroïdienne. L'insuffisance surrénale s'est assez

rapidement améliorée, nous avons vu revenir le glutathion au taux normal et elle se plaint rarement de fatigue. La tendance à l'obésité n'a guère subi l'influence de la thyroïde et il a fallu y adjoindre le dinitrophénol.

Cette dernière médication assez décriée nous paraît pouvoir être employée sans inconvénient si on la donne par intermittences, pendant huit jours puis avec un arrêt de huit jours.

Les cas dans lesquels on a constaté des accidents ont subi un traitement prolongé par le Dinitrophénol.

Chez cette jeune fille cette médication a déterminé un amaigrissement appréciable et qui se maintient mais la persistance de l'infiltration des membres inférieurs, les troubles des règles nous font nous demander si aux deux insuffisances déjà constatées ne s'ajouterait pas le trouble d'une troisième glande, de l'hypophyse. Dans ce but, il paraît nécessaire de pratiquer chez elle le test des hormones hypophyso-thyroïdiennes : le test d'ARON.

OBSERVATION 3. — Mlle L. V..., 12 ans, écolière. (Observation du service du Docteur STEVENIN, à l'hôpital Nouveau-Beaujon, à Clichy).

L'enfant a fait deux séjours en préventorium. Un premier séjour de neuf mois, il y a trois ans. Un second séjour de six mois, il y a un an.

Pendant le second séjour, elle a pris six kilos qu'elle a perdu en deux mois après son retour.

Elle est continuellement fatiguée, n'a de goût ni au jeu ni au travail.

Actuellement, elle ne maigrit pas. Elle a bon appétit n'est pas constipée, mais elle travaille difficilement en classe et à la maison.

Elle pèse 32 kg. 500. Elle mesure 1 m. 42.

Depuis trois ans on a remarqué l'apparition d'une coloration foncée de la peau qui va en augmentant, atteint tous les téguments, et est surtout marquée aux plis de flexion.

Il y a quelques mois quelques douleurs épigastriques avec vomissements sont apparues, mais rapidement calmées, elles sont resté sans lendemain.

A l'examen on trouve: un appareil pleuro-pulmonaire normal. Le cœur est également normal. La tension artérielle prise au Vaquez est de 10,5 max. — 7 min.

Elle n'a pas eu de règles.

Elle présente quelques poils sur le pubis et les grandes lèvres.

Les antécédents héréditaires et familiaux ne présentent rien d'extraordinaire.

Le père est décédé de sclérose pulmonaire consécutive à l'intoxication par les gaz de guerre.

La mère a été opérée (cholécystectomie) pour cholestite calculaire (par Lecène, en 1926).

Elle a quatre enfants de 16, 14, 12, et 5 ans.

Tous ont été en préventorium.

Elle a fait deux fausses couches.

L'enfant a présenté quelques maladies infectieuses. Ictère à deux ans. Rougeole, scarlatine, diphtérie, coqueluche et varicelle.

Elle entre le 24 février 1937 dans le service du Docteur STEVENIN à l'hôpital Nouveau-Beaujon, à Clichy, pour asthénie, amaigrissement et mélanodermie généralisée des téguments remontant à trois ans, époque à laquelle l'enfant a été vue régulièrement par le dispensaire d'Aubervilliers et envoyée ensuite au préventorium de Beaujeu (Haute-Savoie).

Les clichés radiologiques et l'absence de B. K. dans les crachats permettent d'écarter le diagnostic de tuberculose pulmonaire et neuf mois après, l'enfant rentre chez elle en septembre 1937 ayant repris 4 kilos.

Dès sa rentrée à l'école, l'enfant reperd du poids et accuse une forte asthénie. Toujours suivie par le dispensaire d'Aubervilliers elle repart en 1936, pour six mois dans un préventorium de Dordogne.

Elle reprend là 6 kilos qu'elle reperd en deux mois, à son retour à Paris, en juillet 1936.

Depuis un an on note une très forte accentuation de la pigmentation qui s'étend sur toute la surface du corps mais respecte les muqueuses.

L'asthénie est marquée, l'enfant d'aspect anémique se plaint de fatigabilité, d'une diminution de la mémoire et de l'attention.

Dans le service, l'amaigrissement continue (perte de 800 grammes).

Par ailleurs, aucun trouble sérieux, pas de douleurs dans les membres, pas de troubles gastro-intestinaux à part une légère constipation. L'appétit est conservé.

L'enfant n'est pas encore réglée.

Le cœur est normal, les poumons sont normaux.

T. A. : 10-7.

La cuti-réaction à la tuberculine est positive.

Les urines sont normales.

On fait pratiquer le 27 février 1937 un dosage du glutathion réduit du sang qui donne en trop 75 mgr. pour 1000 cc.

L'étude interférométrique donne les résultats suivants :

Hypophyse A	2
Hypophyse P	5
Surrénale C	7
Surrénale M	8
Ovaire	7

Conclusion: disfonctionnement surrénalien cortical et médullaire.

Un métabolisme basal est pratiqué le 1^{er} mars.

Il est augmenté de 7,6 %.

La malade reste à l'hôpital du 24 février au 25 mars 1937, elle reçoit: 12 injections de cystéine, et épuise 2 flacons d'Exosurrénine.

La malade sort de l'hôpital très améliorée, elle mange bien, elle joue et dort bien.

Son poids est de 33 kilos. Sa taille de 1 m. 43.

On fait de nouveau pratiquer le dosage duglutathion réduit le 17 avril 1937, il donne 218 mgr. pour 1000 cc. donc chiffre normal.

Il s'agissait ici, d'une malade chez laquelle on ne sau-

rait parler de petite insuffisance surrénale, les troubles présentés étant trop sérieux. Sans aller jusqu'au syndrome d'Addison les troubles occasionnés par le dysfonctionnement surrénalien ne peuvent manquer d'y faire penser, asthénie intense, perte de poids importante, et surtout pigmentation mélanodermique. Cependant le traitement a eu un effet satisfaisant et on peut envisager avec une certaine confiance l'avenir de cette jeune malade chez laquelle l'opothérapie a abouti à un assez beau résultat.

OBSERVATION 4. — Mme P... (Observation personnelle de Monsieur STEVENIN).

Cette malade âgée de 50 ans souffre d'asthénie depuis 4 à 5 ans. En juin 1937, il a été pratiqué une série d'injections de cystéine et d'injections d'extrait surrénal à la suite desquelles elle s'est trouvée très améliorée. Une rechute survenue quelques mois après a été enrayée par le même traitement. Actuellement elle est toujours assez fatiguée et souffre d'un rhumatisme cervical qui persiste depuis plusieurs années.

La tension artérielle est à 11 max. — 8 min.

Le réflexe oculo-cardiaque donne 72-36-72.

Le métabolisme basal est diminué de 16 %.

Le glutathion réduit enfin est à 270 mgr.

On conseille de prendre chaque mois un flacon d'exosurrénine et de prendre trois fois par semaine un cachet de 0,10 cgr. de thyroïde.

En février 1939, Mme P. écrit qu'elle se sent très bien

au point de vue de l'état général, mais souffre par contre toujours de rhumatisme cervical.

Revue en avril 1940 on pratique un dosage de glutathion réduit qui donne 279 mgr.

Dans ce cas il y avait peut-être une légère insuffisance surrénale, mais également une insuffisance thyroïdienne. Le dosage du glutathion a montré qu'il n'y avait pas lieu d'intensifier le traitement surrénal mais, suivant les indications du métabolisme basal d'intensifier le traitement thyroïdien.

OBSERVATION 5. — Mme A. janvier 1941. (Observation personnelle de Monsieur STEVENIN).

La malade âgée de 26 ans a été atteinte à 2 ans d'une affection nerveuse indéterminée.

A 10 ans, elle a fait une congestion pulmonaire avec bronchite. Régée à 13 ans, elle s'est ensuite très bien portée jusqu'à l'âge de 20 ans. Ayant notablement engraisé elle a réduit son alimentation et a beaucoup maigri. Les règles ont disparu momentanément.

En 1935, elle se plaint de fatigue prononcée et persistante. On constate radiologiquement l'existence d'un léger voile au sommet pulmonaire droit.

Après un régime de réalimentation et un traitement par le Rhomnol et l'Apocalcium elle a repris 4 kilos en six mois, mais ultérieurement, elle a recommencé à maigrir. Elle a été alors examinée par plusieurs médecins qui ont fait des diagnostics différents :

Cholécystite, appendicite chronique, malade imaginaire. L'ablation de l'appendice trouvé sain en septembre 1937, ne l'a pas améliorée.

On l'a traitée alors par des fortifiants multiples, des injections intra-veineuses de spécialités à base de fer, de la panglandine et même du mercure, sans résultats appréciables. En mai 1938, elle a fait une fausse couche d'un mois et demi qui a été suivie d'un curetage.

Quelque temps après elle a présenté de l'aphonie puis elle a toussé et expectoré.

En septembre une radiographie a montré une condensation pulmonaire qui s'est excavée peu de temps après. Il y a eu à partir de ce moment des bacilles de Koch dans l'expectoration.

Elle entre au sanatorium de Saint-Hilaire-du-Touvet, en octobre 1938, elle y reste jusqu'en novembre 1939.

Elle en sort très améliorée localement avec excellent état physique. (Augmentation de poids de 11 kilos), mais se plaint d'une fatigue extrême, de douleurs solaires avec vomissements, glycosurie légère avec glycémie normale.

Le Bordet Wassermann est négatif.

La tension artérielle au tensiophone est à 10-9.

Le réflexe oculo-cardiaque donne : 72-36-72. On pratique alors un dosage du glutathion réduit qui est à 47 mgr. par litre.

On traite alors par des injections de cystéine (0,10 cgr.).

Dans ce cas il s'agissait d'une insuffisance surrénale

grave chez une malade atteinte par ailleurs de tuberculose pulmonaire.

Nous avons le regret de ne pas pouvoir indiquer ici le résultat du traitement opothérapique qui, en raison du peu de temps écoulé depuis son institution, n'est pas encore connu.

OBSERVATION 6. — Mlle J. G... (Observation personnelle de Monsieur STEVENIN).

Suivie dès la première enfance. Toujours très nerveuse, elle souffre de légers troubles hépatiques assez fréquents.

Les parents sont tous deux des hépatiques.

En 1933, âgée de 14 ans, elle se trouve fatiguée après une croissance assez rapide. La tension est à 11 1/2 — 8.

Améliorée par la cortico-surrénale, mais on note depuis une fatigue habituelle et l'ergographe montre une fatigabilité nette.

Le traitement surrénal est employé dès lors de la manière habituelle.

En 1934, la malade fait une crise de rhumatisme qui se répète dans les années suivantes et qui s'accompagne d'anémie et de recrudescence de fatigue.

La tension varie de 11 1/2 à 10 1/2 pour la maxima et de 7 à 8 pour la minima.

En mars 1937 on pratique un dosage du glutathion réduit qui donne 157 mgr. par litre. A la suite on fait faire une série de cystéine qui l'améliore.

Le 20 mai 1938 un nouveau dosage du glutathion donne 320 mgr.

Depuis cette époque, l'état est demeuré assez satisfaisant malgré la persistance d'une certaine fatigabilité qui est combattue par la prise périodique d'extraits surrénaux. La malade, récemment a pu se marier.

Dans ce cas, il semble qu'il s'agisse d'une insuffisance surrénale modérée, dont les effets peuvent être combattus par un traitement suivi. Mais ce traitement sera probablement toujours indispensable si la malade veut mener une existence d'une activité normale.

OBSERVATION 7. — M. C..., 40 ans. (Observation personnelle de Monsieur STÉVENIN).

Consulte le 10 mai 1935 pour asthénie avec troubles dyspeptiques, estomac dilaté, et crises de diarrhée fréquente. Sa tension est de 11 1/2-7. Le réflexe oculo-cardiaque donne 60-48-60.

Le 29 mai 1935, un traitement ayant été dirigé contre les troubles digestifs, la solution de Hayem, l'usage de poudres absorbantes améliorent l'état digestif, mais la fatigue reste aussi marquée. La tension est de 10 1/2 — 6 1/2.

En juillet 1936, devant la persistance de l'asthénie qui constitue un obstacle considérable à l'exercice de la profession, on fait pratiquer un dosage du glutathion réduit du sang qui donne 118 mgr. par litre.

On donne de l'exosurrénine et on fait pratiquer une série d'injections de cystéine.

Le résultat est tout à fait remarquable.

Cet homme qui, depuis des années, se plaignait d'une fatigue continuelle a pu reprendre toute son activité.

En octobre 1936, la tension est de 11 1/2 — 7;

Le glutathion réduit est monté à 147 mgr. par litre.

En juin 1937. La fatigue réapparaît, le traitement avait été abandonné peu de temps après la disparition de l'asthénie. La tension est de 11 — 8.

Le réflexe oculo-cardiaque donne 60-36-60.

On reprend alors le traitement par les injections de cystéine et la cortico-surrénine.

Après plusieurs mois de traitement suivi, l'état peut être considéré comme normal et se maintient ainsi sans nouveau traitement depuis 1937 jusqu'à l'époque actuelle. Voilà donc un cas particulièrement typique d'asthénie due à une insuffisance surrénale diagnostiquée par la connaissance du taux de la glutathionémie et où la thérapeutique par la cystéine et la corticosurrénine ont obtenu un résultat remarquable.

OBSERVATION 8. — Mlle J. H... (Observation personnelle de Monsieur STEVENIN).

La malade âgée de 13 ans et demi est amenée à consulter en mars 1938 pour grande fatigue datant de plusieurs mois, et frilosité.

La queue du sourcil est peut fournie. Il existe par contre une pilosité marquée sur la lèvre supérieure.

On fait pratiquer le dosage du glutathion réduit du

sang qui donne 148 mgr. On prescrit une série d'injections de cystéine et des extraits surréniaux. A la suite de ce traitement, la malade se trouve améliorée, mais quelques mois après elle se trouve de nouveau assez fatiguée. On refait à ce moment de nouvelles séries de cystéine.

En *novembre* 1938, le glutathion réduit est à 323 mgr. donc notablement au-dessus de la normale.

En *septembre* 1940, il y a une augmentation notable du poids : 64 kg. 200.

Le métabolisme basal est diminué de 15 %.

On prescrit alors 0,20 cgr. d'extrait thyroïdien 3 jours par semaine.

L'état ultérieurement est assez satisfaisant, mais la tendance à l'obésité persiste.

Il existait chez cette jeune fille une légère insuffisance surrénale, améliorée assez rapidement par la cystéine, mais on a constaté ultérieurement une insuffisance thyroïdienne légère qui existait probablement depuis longtemps et qui a nécessité l'adjonction de thyroïde au traitement.

Une sœur plus jeune a également une insuffisance thyroïdienne, son métabolisme basal est diminué de 21 % et probablement aussi une insuffisance surrénale légère, car elle est asthénique et hypotendue, mais le dosage de glutathion n'a pas été fait pour cette jeune fille.

OBSERVATION 9. — Mme M... (Observation personnelle de Monsieur STÉVENIN).

La malade, âgée de 53 ans, consulte en *octobre* 1935 pour un goître dont elle a constaté l'existence un mois auparavant, assez gros avec des noyaux adénomateux. Depuis juillet, elle a pris 2 kilos.

Elle a le cœur régulier, on note un léger tremblement des extrémités, elle a des réflexes normaux.

Le Wassermann est fortement positif.

Son métabolisme basal est diminué de 19 %.

La tension artérielle est de 10 1/2 — 6 1/2.

On fait une série de quinby.

En *décembre* 1935, la malade se plaint d'une asthénie marquée.

Le métabolisme basal est diminué de 20,8 %.

On prescrit quatre jours par semaine 0,10 cgr. de thyroïde choay.

De plus, la malade devra subir une série d'acétylsan.

En *janvier* 1936,

Le goître a diminué, mais la malade se plaint toujours d'être assez fatiguée.

En *mars* 1936, la fatigue persistant malgré l'amélioration du goître, on dose le glutathion réduit du sang qui donne 125 mgr.

Le métabolisme basal n'est plus diminué que de 4 %.

On continue à faire un traitement spécifique, des séries périodiques de muthanol et on y adjoint une série de cystéine.

En *décembre* 1936, l'état est satisfaisant, il n'y a plus de fatigue, le goître est à peine perceptible.

La malade est revue en *mai* 1938. Le métabolisme basal est diminué de 2 % seulement. Comme elle se plaint encore d'un peu de fatigue, on fait pratiquer un dosage du glutathion réduit.

Il est élevé: 325 mgr.

Dans ce cas il y avait avant tout de l'insuffisance thyroïdienne avec goître chez une syphilitique. Le goître ayant disparu à la suite d'un traitement antisyphilitique, il persistait, malgré l'amélioration locale un état de fatigue persistante que ne faisait pas disparaître l'extrait thyroïdien.

La constatation d'un glutathion abaissé a indiqué un traitement par la cystéine qui a complété l'amélioration de l'état de la malade.

OBSERVATION 10. — Mme S... (Observation personnelle de Monsieur STÉVENIN).

La malade âgée de 36 ans, vient consulter en *janvier* 1938 pour un goître datant de l'enfance, augmentant un peu depuis quelque temps. Elle se plaint aussi de crises de rhumatisme.

Depuis quelques semaines, elle est très fatiguée sans cause appréciable et d'une frilosité marquée.

Sa tension est de 11 1/2 — 8.

Son réflexe oculo-cardiaque donne 84-84-84.

Son métabolisme basal est diminué de 22,9 %.

On fait pratiquer un dosage du glutathion réduit sanguin qui donne 138 mgr.

On prescrit alors de l'extrait thyroïdien et une série d'injections de cystéine.

La malade est améliorée en ce qui concerne la fatigue.

Il existait vraisemblablement chez cette malade une insuffisance surrénale légère associée à une insuffisance thyroïdienne. L'asthénie était peut-être due aux deux insuffisances endocriniennes et a pu être améliorée par le traitement opothérapique double.

OBSERVATION 11. — Mlle P... (Observation personnelle de Monsieur STÉVENIN).

La malade, âgée de 25 ans, consulte pour la première fois en juin 1935. Depuis un an environ, le travail lui est pénible alors qu'avant l'étude était facile..

Cette jeune fille qui prépare un concours difficile a dû se livrer à un effort intellectuel considérable.

Plus jeune, la malade a souffert de crises d'asthme et de migraines fréquentes.

Elle est assez nerveuse.

Réglée à 15 ans, normalement quant à l'abondance et la durée, mais avec une dysménorrhée très pénible.

La tension artérielle est de 10 1/2 max. — 7 min.

Le réflexe oculo-cardiaque donne: 96-48-96.

L'ergographe montre une fatigabilité marquée.

Le glutathion réduit est à 158 mgr. par litre.

On institue alors un traitement par l'exosurrénine et la génatropine.

En octobre 1935, l'amélioration est notable, avec plus grande facilité de travail, plus grande force physique, la malade ayant repris trois kilos.

Elle s'est maintenue à un état satisfaisant pendant les années suivantes en prenant périodiquement de l'exosurrénine et en faisant faire quelques séries d'injections de cystéine.

En mai 1937, le taux du glutathion réduit est à 178 mgr. donc normal. La malade a repris une activité normale.

OBSERVATION 12. — Mlle A. D..., 21 ans. (Observation personnelle de Monsieur STÉVENIN).

Consulte en décembre 1938 pour fatigue extrême.

Le glutathion réduit est de 60 mgr. par litre.

Le métabolisme basal est diminué de 21 %.

La malade est traitée par l'exosurrénine et l'extrait thyroïdien.

En avril 1939, le glutathion réduit est remonté à 152 mgr. Cependant la malade se plaint toujours de fatigue, moins accentuée. On continue le traitement thyroïdien et on adjoint une série d'injections de cystéine.

Par la suite l'état s'améliore encore notablement.

OBSERVATION 13. — Mme S..., 48 ans. (Observation personnelle de Monsieur STÉVENIN). —

Avril 1934. Malade fatiguée depuis longtemps, porteuse d'un léger goître. La malade se plaint d'être frieuse.

Le métabolisme basal est diminué de 23 %.

On ordonne alors de l'extrait thyroïdien.

En juin 1935, la fatigue a persisté malgré le traitement thyroïdien et s'est même un peu accentuée.

Le métabolisme basal est toujours diminué de 22 %.

On fait alors doser le glutathion réduit qu'on trouve de 125 mgr. par litre.

Traitée alors par l'exosurrénine et les injections de cystéine, le traitement thyroïdien étant continué, la malade voit son asthénie régresser et retrouve plus d'activité.

Dans ce cas, ainsi que dans le précédent, une association des insuffisances thyroïdienne et surrénale s'était produite. Le diagnostic en a été possible par des tests de laboratoire spéciaux pour chacune des deux affections, métabolisme basal et taux de la glutathionémie et les deux traitements opothérapiques combinés ont pu faire disparaître l'asthénie.

OBSERVATION 14. — Mlle V. A..., 43 ans. (Observation personnelle de Monsieur STÉVENIN).

La malade vient consulter en avril 1937 pour troubles nerveux, palpitations fréquentes, avec douleurs pré-

cordiales. Bien réglée, elle est très maigre, elle a l'estomac dilaté et le rein droit mobile.

L'asthénie est assez marquée.

La tension est de 11 1/2 max. — 6 min.

Le réflexe oculo-cardiaque est de 96-36-96.

Traitée par le gardénal, la génésérine, la génatropine, elle revient en mai 1937 améliorée quant aux troubles nerveux, ainsi qu'aux troubles dyspeptiques, mais l'asthénie persiste.

La tension est de 11 1/2 max. — 8 min. au tensiophone Vaquez.

Le réflexe oculo-cardiaque est de 96-60-96.

On continue le même traitement en y adjoignant une série d'injections d'hématoporphyrine, et on fait doser le glutathion réduit qui est à 129 mgr. 5.

Une série d'injections de cystéine améliore l'état général, la fatigue est moins marquée.

Il y a une reprise de poids.

En novembre 1938, la malade se plaint toujours d'asthénie mais moindre, et de troubles nerveux avec éréthisme cardiaque. Le traitement par les sédatifs nerveux (gardénal, passiflore) est continué mais on fait quelques séries d'injections de cystéine et on administre périodiquement de l'exosurrénine.

En mars 1939, le glutathion réduit est à 203 mgr. A ce moment, l'état général est plus satisfaisant. Le poids est passé de 42 kilos au début, à 46 kilos.

La malade se plaint encore de céphalée, de palpita-

tions, mais la fatigue n'est plus aussi marquée, elle peut faire maintenant sans inconvénient d'assez longues promenades.

Il semble que chez cette malade il existait indépendamment de troubles nerveux avec palpitations et éréthisme cardiaque une insuffisance surrénale, dont dépendait l'asthénie. L'opothérapie surrénalienne a, sinon guéri, du moins très amélioré l'asthénie sans modifier sensiblement les troubles nerveux.

OBSERVATION 15. — Roland B... (Observation personnelle de Monsieur STÉVENIN).

Ce garçon de 15 ans, après avoir été le premier de sa classe, travaille beaucoup moins depuis 4 ans.

Il est peu communicatif, souvent fatigué.

Il est normalement développé pour son âge, ses organes génitaux sont normaux.

Sa tension est à 12 — 7.

Son réflexe oculo-cardiaque donne 84-48-84.

Son métabolisme basal est augmenté de 12,9 %.

Le glutathion réduit est de 122 mgr. par litre.

On prescrit une série d'injections de cystéine. Le résultat de cette médication n'est malheureusement pas connu.

Néanmoins l'abaissement du taux du glutathion permet de supposer que l'asthénie surtout cérébrale de ce jeune garçon était bien due à un hypofonctionnement des glandes surrénales.

OBSERVATION 16. — Mme D. S..., 34 ans. (Observation personnelle de Monsieur STÉVENIN).

La malade âgée de 34 ans, consulte en janvier 1938, pour dépression nerveuse, et fatigue facile.

Ses règles ont beaucoup diminué.

Cet état remonte à deux ans, époque à laquelle elle a dû subir une cholécystectomie (en avril 1932) pour lithiase biliaire. Peu de temps après, une nouvelle intervention a dû être effectuée pour enlever un polype utérin. La malade a deux enfants vivants normaux, entre lesquels elle a fait plusieurs fausses couches — spontanées ?

Sa tension est de $10 \frac{1}{2}$ — $8 \frac{1}{2}$.

Le métabolisme basal est diminué de 11 %.

Le glutathion réduit est de 141 mgr. par litre.

On prescrit de l'extrait thyroïdien (0,10 cgr. trois fois par semaine) une série de cystéine, et périodiquement des extraits placentaires (Inogyl). Par la suite l'état de la malade s'est trouvé amélioré. Il s'agissait ici d'un cas complexe où l'insuffisance surrénale ne jouait peut-être pas le rôle capital.

OBSERVATION 17. — Mlle de C. (Observation du service du Docteur STEVENIN, à l'hôpital Nouveau-Beaujon, à Clichy).

La malade âgée de 16 ans et demi, vient consulter parce que son corps thyroïde depuis un an et demi aug-

mente de volume peu à peu, grossissant progressivement, sans modification de la menstruation.

Il n'y a aucun trouble fonctionnel.

Pas de tremblement.

Pas de palpitations. Le pouls est régulier à 70.

Pas d'amaigrissement.

Depuis ses 12 ans la malade est réglée régulièrement mais peu abondamment.

A l'examen, on trouve le corps thyroïde augmenté de volume dans sa totalité, régulièrement, de consistance rénitente.

La malade n'a pas d'antécédents infectieux.

On pratique, le 7 juin 1934, le métabolisme basal qui est diminué de 12 %. Le même jour, le pouls, régulier, est à 88.

On mesure le cou ce qui donne 29 cm. 1/2 et 32.

Le traitement suivant est alors institué:

0,05 cgrs de corps thyroïde (extrait) 5 jours par semaine le matin pendant 2 semaines.

La malade revient consulter le 21 juin 1934.

Elle se plaint de fatigue tenace peu améliorée par le repos.

Les mensurations du cou donnent : 28 et 31. Le pouls est à 80.

On maintient le traitement à l'extrait thyroïdien en portant la dose à 0,08 cgr. et on ordonne en plus une solution phosphorique.

Le 17 juillet 1931, on pratique une ergographie qui

dénote une fatigabilité excessive et on dose le glutathion réduit sanguin qui est de 87 mgr. Ces résultats indiquent donc nettement une insuffisance surrénale.

Le traitement suivant est alors ordonné :

Injectons de cystéine Byla, exosurrénine buvable. En outre continuation de l'extrait thyroïdien.

Le 2 octobre 1934 la malade revient consulter : elle a subi 24 injections de cystéine Byla, et a épuisé un flacon d'exosurrénine. Elle a en outre pris 40 cachets de 0,05 cgr. d'extrait thyroïdien. Son appétit est meilleur. Son sommeil est normal. Il y a disparition totale de la fatigue. Elle se lève facilement le matin.

En somme chez cette malade, il existait deux insuffisances endocriniennes asocées : thyroïdienne et surrénale.

L'asthénie a été améliorée par la combinaison des deux médications opothérapiques.

OBSERVATION 18. — Mlle J... (Observation du service du Docteur STÉVENIN à l'hôpital Beaujon nouveau de Clichy.

La malade âgée de 44 ans, exerçant à Paris la profession de couturière vient consulter le 6 janvier 1938 pour asthénie et troubles digestifs datant de l'enfance et s'aggravant au point qu'actuellement la malade ne peut plus travailler.

Antécédents : le père mort par suicide à 70 ans était en bonne santé.

La mère morte à 38 ans de tuberculose pulmonaire.

Elle avait 8 ans à la mort de sa mère.

Un frère né après elle est très bien portant.

Deux sœurs aînées sont également bien portantes.

Elle même a toujours été malade, sans faire de maladie grave pendant l'enfance mais elle a toujours souffert de troubles digestifs continuels, avec vomissements, et de fatigues passagères.

Elle a été réglée à 14 ans, mais ses règles ont toujours été peu abondantes et irrégulières. Toujours frileuse elle dit l'être de plus en plus. Elle ne présente pas d'acrocyanose.

Elle présente actuellement des crises douloureuses très violentes à localisation épigastrique qui durent environ 3 jours, accompagnées de nausées et de vomissements, pendant lesquels elle n'absorbe que quelques liquides.

Pendant ces crises elle éprouve de la céphalée qui n'existe pas en dehors. Parfois elle a présenté, également pendant ces crises, un état syncopal avec pouls lent.

Sa fatigue actuellement lui interdit tout travail. Elle présente en outre des insomnies continuelles.

Ou lui a fait de nombreuses radios qui n'ont révélé qu'un peu de dilatation des colons.

Elle a suivi un régime : légumes verts et viandes grillées.

Un B. W. fait en novembre 1937 était négatif.

A l'examen on trouve :

Un appareil pleuro-pulmonaire normal.

Un appareil cardio-vasculaire normal.

La T. A. est à 12-8 au Vaquez.

Le foie n'est ni gros, ni douloureux.

La palpation abdominale ne révèle aucune douleur.

Il n'y a pas d'amaigrissement.

Les réflexes sont normaux.

Le R. O. C. est à 72-48-72.

Le 17 janvier on pratique un métabolisme basal. Il est diminué de 30 %.

Le glutathion réduit est à 90 mmgrs. par litre de sang.

La malade est soumise à un traitement par la cystéine et l'exosurrénine.

Donc chez cette malade il existait une asthénie très marquée avec troubles digestifs probablement due à l'hypotonie du tube digestif.

Le diagnostic d'insuffisance surrénale soupçonné cliniquement a été confirmé par le résultat du dosage du glutathion réduit du sang.

CONCLUSIONS

A l'inverse de la grande insuffisance surrénale, la maladie d'ADDISON, la petite insuffisance surrénale est une affection très fréquente. Après des travaux récents, elle est bien caractérisée et constitue aujourd'hui un syndrome clinique parfaitement déterminé, dans lequel l'asthénie constitue le fond du tableau. Il est cependant impossible au médecin de faire un diagnostic étiologique par le seul examen clinique du malade. Ainsi que le montrent nos observations, il manque la plupart du temps trop d'éléments au syndrome pour permettre au médecin de le reconstituer. Aucun signe n'est capable à lui seul de mettre le médecin sur la voie du diagnostic, à plus forte raison de l'affirmer. La mélanodermie, apparaissant au cours d'un syndrome asthénique, comme c'était le cas chez la malade de notre observation III serait peut-être plus évocatrice de l'insuffisance surrénale mais ce signe est extrêmement rare et nous considérons comme une coïncidence heureuse d'avoir pu en présenter un cas parmi nos dix-huit observations.

De plus nous avons vu que le syndrome présenté par nos malades est souvent très fruste, et que ce n'est qu'après plusieurs mois, alors que les thérapeutiques usuelles de l'asthénie avaient échoué, que l'on a été amené à soupçonner la petite insuffisance surrénale.

Enfin dans plusieurs de nos observations, on peut remarquer qu'il existait, associée à cette dernière, une insuffisance thyroïdienne qui était souvent diagnostiquée la première. On s'étonnait alors de voir persister l'asthénie malgré le traitement par les extraits thyroïdiens. On peut donc considérer comme très précieux ce test du dosage du glutathion réduit du sang pour arriver à déterminer exactement la part qui revient, dans ces cas si complexes, à la glande surrénale.

Nous avons, au cours de la partie de notre étude consacrée au côté chimique de la question, insisté sur le fait que ces dosages du glutathion réduit du sang devaient pour donner des renseignements utiles, être exécutés suivant certaines conditions parmi lesquelles le choix du déféquant, la température, la durée de la manipulation avaient une importance toute particulière.

Il convient par conséquent de confier ces dosages toujours au même chimiste du moins en ce qui concerne un malade déterminé, car si la connaissance du taux de la glutathionémie est indispensable pour éta-

blir le premier diagnostic, il est au moins aussi intéressant de suivre les variations de ce taux au cours du traitement pour en connaître les effets, et si le malade, comme c'est le cas dans quelques-unes de nos observations, a interrompu le traitement pendant une longue période de son propre chef, pour savoir où il en est de son insuffisance surrénale. C'est ainsi que chez une de nos malades qui avait présenté une asthénie due vraisemblablement à deux insuffisances endocriniennes, thyroïdienne et surrénale, et qui ayant interrompu son traitement d'elle-même était revenue au bout d'un an et demi souffrant encore un peu d'asthénie, le dosage du glutathion réduit du sang montrait que les glandes surrénales n'étaient plus en cause. Mais pour attribuer une réelle valeur à ce chiffre, il fallait que la technique employée fut exactement la même que celle des examens antérieurs.

Lorsque cette condition essentielle est remplie, la connaissance du taux du glutathion réduit du sang est sans conteste à l'heure actuelle, le meilleur moyen d'affirmer si oui ou non les glandes surrénales sont en causes dans un syndrome d'asthénie qu'on soupçonne être en rapport avec une hypoépinéphrie.

Les autres tests de laboratoire ont, comme nous l'avons vu, des inconvénients assez sérieux. L'ergographie utilise un appareil important, coûteux, fragile. Ses résultats ne sont pas toujours faciles à interpréter,

et de plus cette méthode est inapplicable à beaucoup de malades. Nous ne reviendrons pas sur l'interférométrie ni sur l'hypoglycémie. Nous avons exposé les raisons pour lesquelles nous devons renoncer à ces tests dans la pratique courante.

Au contraire on ne peut reprocher au test du glutathion d'exiger un appareil compliqué ou des produits rarissimes. C'est évidemment une manipulation délicate, mais que tout chimiste entraîné est capable d'exécuter dans un laboratoire convenablement outillé.

Il nous semble donc devoir avant tout rendre hommage aux chercheurs qui ont établi la relation existant entre le taux du glutathion réduit du sang et la qualité du fonctionnement des glandes surrénales. Grâce à ce dosage, il est désormais possible de chercher et de trouver dans la foule des asthéniques, ceux dont l'activité musculaire et neuropsychique est diminuée par suite d'un hypofonctionnement de ces glandes, et par là même de leur apporter, sinon toujours la guérison, au moins la possibilité de retrouver une activité normale.

Vu
Le Doyen :
BEAUDOIN

Vu
Le Président de la Thèse :
BENARD

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
CH. MAURAIN

BIBLIOGRAPHIE

- ABELOUS (J.-E.), — Des rapports de la fatigue avec les fonctions des capsules surrénales. (*Arch. de physiologie* 1893).
- ABELOUS (J.-E.) et LASSALLE (H.). — Sur l'asthénie consécutive à la destruction des glandes surrénales. (*C.R. Société Biol.*, 28 nov. 1891, t. XLIII).
- ACHARD (Ch.) et GUTHMANN. — Contribution à l'étude de la glutathionémie à l'état normal et dans divers états pathologiques. (*Bull. Ac. Med.*, 1932, 107) 566-580).
- AGNEL (E.). — L'insuffisance surrénale et la guerre. (*Thèse de Paris* 1919).
- ANDERSEN (D.-H.) et KENNEDY (H.-S.). — The effect of gonadectomy on the adrenal, thyroid and Pituitary glands. (*Journ. Physiol.*, 1933, 79).
- ARNOLD (V.). — Eine Farbenreaktion von Eiweiskörpern mit nitroprussidnatrium. (*Zeit. physiol. chem.* 1911).
- BINET (Léon). — Capsules surrénales et métabolisme du soufre. (*La Presse médicale*, n° 78, 1928, p. 1239).
- BLANCHETIÈRE, BINET et ARNAUDET. — Synthèse du glu-

tathion dans la glande surrénale. (*Société de Biologie*, 3 mai 1930).

BROWN-SEQUARD. — Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des glandes surrénales. (*Arch. gén. de médecine*, 1856).

COLLAZO, PUYAL et TORRES. — Action de l'hormone corticale sur la glycémie, la lactacidémie, la chloremie, et la soudémie. Mécanisme d'action de la surrénale sur le métabolisme hydrocarboné. (*Archives de Med. Chirurgia, y especialidades*, n° 28, 15 juillet 1933).

CRESPIN (F.-H.). — Etude critique sur l'ergographie de Mosso. (*Thèse Bordeaux* 1919).

DIEULAFOY. — Maladie d'Addison sans teinte bronzée. Formes frustes. (*Clin. med. Hôtel-Dieu*, 1897).

DUBOIS (G) - ANDRÉ. — Hypotension artérielle et neurasthénie. (*Le monde médical*, oct. 1933).

— Interprétation de la neurasthénie et de ses différents symptômes. (*Le monde médical*, oct. 1933).

FLANDIN. — L'insuffisance surrénale hérédosyphilitique. (*Soc. med. des Hôp. de Paris*), Janvier 1925).

FRANCK-HARTMAN, GILBERT, BECK (M.), et Georges (W.) THORN. — Amélioration des états nerveux et mentaux par l'extrait cortico-surrénal. (*The journal of nervous and mental diseases*), t. LXXVII, janvier 1933).

GEMBACH et DEKKER. — Hypoglycémie insulinique dans

la maladie d'Addison. (*Klin. Woch.*, t. X, sept. 1931).

HARRIS (L.-J.) et RAY (S.-N.). — Vitamin C and suprarenal cortex antiscorbutic activity of ox suprarenal. (*Biochem. J.* 26 : 2067-1932).

HARROP et WEINSTEIN. — Etudes du cortex surrénal. (*The journal of exper. medec.*, tome LVII, févr. 1933).

HARTMANN (F.-A.). — Studies of fonction and clinical use of cortin. (*Ann. Int. med.*, juillet 1933).

HERMANN (K.). — Case of pluriglandular sclerosis combination of Addison's and Basedow's diseases : therapy with cortigen. (*Gyogyaszat* 72. May 29-1932).

HOUSSAY (B.-A.) et MAZZOCO (P.). — Le glutathion et les propriétés réductrices des tissus des rats décapulés. (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCVIII, 1927).

LABBÉ (Marcel). — Un cas d'hyperinsulinisme associé à l'insuffisance cortico-surrénale. (*C. R. Soc. med. Hôp. Paris*, Déc. 1933).

LABBÉ (Marcel), ESCALIER et UHRY (Pierre). — L'hypoglycémie provoquée par injection intraveineuse d'insuline. (*Presse médicale*, n° 37, 1934).

LANGLOIS (J.-P.). — Les fonctions des capsules surrénales. (*Thèse de Paris* 1897).

LIAN (C.) et SERGENT. — Du rôle de l'insuffisance surrénale dans les vomissements incoercibles de la grossesse. (*Presse médicale*, Déc. 1912).

- LIAN (C.) et BLONDEL. — L'hypotension artérielle permanente d'allure idiopathique. (*P. M.* août. 1927).
- LOEPER (M.), DECOUST (J.), et LESURE (A.). — L'accumulation du soufre dans la peau après surrenalectomie. (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCVIII, avril 1928).
- LOESER (A.). — Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse. (*Arch. exper. path. et pharm.* 1933).
- MARANON (G.). — Action de l'insuline dans l'insuffisance surrénale. (*Presse médicale*, 1925, n° 101).
- Insufficiencia suprarrenal primitiva y secundaria. (*La medicina Canaria*, n° 63, 30 de Noviembre de 1928).
 - Recherches sur l'hormone corticale. (*Le Scalpel*, n° 28, juillet 1932).
 - Le homona corticola en el tratamients de la enfermedad de Addison. (*Archives de Med. Cir. y especialidades*. Madrid, t. XXXV, février 1932).
- MAZEL. — Les formes médico-légales de l'insuffisance surrénalienne. (*Journal de médecine de Lyon*, novembre 1928).
- MOSSO. — Les lois de la fatigue étudiées dans les muscles de l'homme. (*Arch. ital. de Biol.*, 1890, t. XIII).
- OBREGGIA (A.). — Action de l'opothérapie surrénale chez les basedowiens. *C. R. de la Soc. de Biologie*, LXXXIV, mai 1921).
- PENDE. — Les symptômes surrénaux. (*Rev. franç. d'Endocr.*, n° 1, févr. 1925).
- PUECH, RIMBAUD et DUFOIX. — Insuffisance surrénale subaiguë. Adénome cortical des deux glandes. (Ar-

- chives de la Soc. méd. de Montpellier.* Avril 1932).
- RIVORIE (R.). — L'Hormone cortico-surrénale. (*Presse médicale*, Paris tome XL, 1932).
- ROWNTREE (L.-G.), GREENE and others. — Results of treatment with cortical hormone of suprarenal gland. (*Tr. A. Am. Physician* Philadelphia, Tome XLVI, 1931).
- SERGEANT (E.). — Valeur Séméiologique de la ligne blanche surrénale. (*Soc. méd. des Hôp.* 1913).
- Etudes cliniques sur l'insuffisance surrénale. (1 vol. Maloine, 1914).
- SERGEANT et KOURILSKY. — Le domaine des glandes surrénales en pathologie. (*Journ. méd. français*. T. XIV, Juin 1925).
- SERGEANT et LIAN. — Du rôle de l'insuffisance surrénale dans les vomissements incoercibles de la grossesse. (*Presse méd.*, déc. 1912).
- SEZARY et LANDOUZY. — Myasthénie d'Erb et insuffisance surrénale. (*Soc. neurol.* 1912).
- SHUMACKER et FIROR. — The interrelationship of the adrenal cortex and the anterior lobe of the hypophysis.
- SWINGLE et PFFIFNER. — Cortical hormone. (*Journal of Medicine*. December 1932).
- VIALE (G.). — La funzione vagale nella insufficienza surrenale. (*Arch. di fisiol.*, janvier 1930).
- ZWENNER (R.-L.). — Adrenal cortex extract — its development and experimental and clinical use.

=====
Imprimerie R. FOULON
29, rue Deparcieux, Paris XIV.
=====

